·综述与专论·

直接口服抗凝药在静脉血栓栓塞特殊人群中的临床应用新进展

肖瑶，万钧*

100029 北京市，首都医科大学附属北京安贞医院 北京市心肺血管疾病研究所 呼吸与危重症医学科

*通信作者：万钧，主任医师；E-mail：junwan2021@qq.com

【摘要】 直接口服抗凝药（DOACs）已被批准用于静脉血栓栓塞（VTE）的治疗和一、二级预防。近年来在临床医生中得到了稳定的应用并逐渐扩大适用范围。对于标准剂量DOACs虽然无需常规监测，但面对极端体质量、肝肾功能受损、高龄、妊娠与哺乳以及多种合并症的特殊患者群体，DOACs却带来了治疗的不确定性，可能需要调整剂量，或无法安全使用而给予肝素或维生素K拮抗剂（VKA）等传统抗凝药物。目前已有越来越多的学者针对这些特殊VTE患者群体开展研究，以评估DOACs在临床实践中的安全性和有效性。本综述整理分析了DOACs在特殊患者人群中的最新研究进展，为临床更加合理应用DOACs、优化抗凝策略提供证据和思路。

【关键词】 抗凝药；静脉血栓栓塞；直接口服抗凝药；特殊人群；临床应用；综述

【中图分类号】 R 973.2 R 543 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0541

Treatment of Venous Thromboembolism in Special Populations with Direct Oral Anticoagulants

*XIAO Yao，WAN Jun**

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Institute of Cardiopulmonary and Vascular Diseases, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

**Corresponding author：WAN Jun，Chief physician；E-mail：junwan2021@qq.com*

【Abstract】 Direct oral anticoagulants（DOACs）have been approved for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism（VTE），and have achieved stable application among clinicians in recent years，with an expanding scope of use. Although routine monitoring is not required for fixed-dose DOACs，in the context of special patient populations presenting with factors such as extreme body weight，impaired hepatic or renal function，advanced age，pregnancy and lactation，and multiple comorbidities，DOACs introduce therapeutic uncertainties，potentially necessitating dose adjustment or exclusion from use. In such cases，consideration should be given to the use of traditional anticoagulants such as heparin or vitamin K antagonist（VKA）. Increasing numbers of studies have been conducted to assess the safety and effectiveness of DOACs in these special VTE patient populations across a wide range of settings. This review consolidates and analyzes the latest research progress on DOACs in these special patient populations，providing evidence and insights for more rational use of DOACs in clinical practice and optimizing anticoagulation strategies.

【Key words】 Anticoagulants；Venous thromboembolism；Direct oral anticoagulants；Special population；Treatment；Review

维生素K拮抗剂（vitamin K antagonist，VKA）、低分子量肝素（low molecular weight heparin，LMWH）作为传统抗凝药物，存在用药不便、安全区间窄、容易与其他药物食物发生相互作用、出血风险较高等缺陷。为克服传统药物的缺陷，研发出了直接口服抗凝药（direct oral anticoagulants，DOACs）引入临床。DOACs在治疗静脉血栓栓塞（venous thromboembolism，VTE）方面的非劣效性研究提示其抗凝效果不劣于传统的LMWH序

基金项目：科技部重点研发项目课题（2023YFC2507205）；北京市卫生健康委首都卫生发展科研专项（首发 2024-2-2067）

引用本文：肖瑶，万钧. 直接口服抗凝药在静脉血栓栓塞特殊人群中的临床应用新进展［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0541.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

XIAO Y，WAN J. Treatment of venous thromboembolism in special populations with direct oral anticoagulants［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

贯 VKA（如华法林）抗凝治疗，并可降低出血风险。除此之外，DOACs 还具有半衰期短、使用便利、固定剂量下有良好的药代动力学、药物相互作用较少以及无需常规监测等优势，基于越来越多的循证医学证据，现有指南不断更新、扩大 DOACs 的临床适用范围[1-3]。

VKA 可以通过监测国际标准化比值，LMWH 可以通过监测抗 Xa 因子活性或者体质量进行剂量滴定，而对于固定剂量的 DOACs 虽然临床无需常规监测，但面对极端体质量、肝肾功能受损、高龄以及多种合并症的特殊 VTE 患者群体，DOACs 却可能存在疗效不确定性。针对这些特殊 VTE 患者群体，越来越多的学者进行了 DOACs 临床使用安全性和有效性的研究。本综述整理分析了 DOACs 在特殊患者人群中的最新研究进展，为临床更加合理应用 DOACs、优化抗凝策略提供证据和思路。

本文文献检索策略：计算机检索中国知网和 PubMed 数据库，检索时间设定为 2014 年 1 月—2024 年 11 月。中文检索词包括“静脉血栓栓塞症”“直接口服抗凝药”“极端体质量”“肝功能损害”“肾功能损害”“高龄”“妊娠及哺乳”“恶性肿瘤”“抗磷脂综合征”“慢性血栓栓塞性肺动脉高压”；英文检索词包括“venous thromboembolism”“Direct oral anticoagulants”“Extreme body mass”“impaired hepatic”“renal function”“advanced age”“pregnancy and lactation”“cancer”“antiphospholipid syndrome”“chronic thromboembolic pulmonary hypertension”。纳入标准：直接口服抗凝药在静脉血栓栓塞症上述特殊人群中临床应用相关的文献；排除标准：可信度差，与本文主题无关的文献，共纳入 39 篇文献。

1 极端体质量

肥胖是 VTE 的独立危险因素，标准剂量 DOACs 抗凝对体质量过重的 VTE 患者是否能防止血栓复发是临床医生需要关注的问题。有研究显示 DOACs 暴露在肥胖和正常体质量匹配的对照组之间没有显著差异[4]，血浆抗 Xa 因子活性与 DOACs 血浆浓度呈直接线性关系，与体质量无关[5]。

DOACs 在肥胖患者中的有效性或安全性结果与常人没有差异[6]。但是病态肥胖（BMI>40 kg/m^2 或体质量 >120 kg）患者的临床药代动力学、药效学、疗效和安全性的数据相对有限。针对该类患者进行 VTE 抗凝治疗的真实世界研究发现，与华法林相比，阿哌沙班、利伐沙班均可降低 VTE 复发，且没有增加大出血风险[7-8]；但缺乏达比加群和艾多沙班的相关证据[9]。另有专家建议，如果患者体质量 >150 kg，在 VTE 初期抗凝应使用 LMWH 序贯 VKA 的传统治疗方案，以降低血栓复发风险[10]。

体质量过轻的 VTE 患者使用标准剂量 DOACs 是否会增加出血风险也是需要关注的问题，但缺乏低体质量患者使用 DOACs 的大样本Ⅲ期临床随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），目前也没有低体质量患者使用 DOACs 的共识与指南。低体质量患者常存在合并症（即年老、虚弱、肿瘤恶液质和肾功能不全等情况），药物蓄积相关出血是临床主要问题，需严密监测；由于低体质量患者的肌肉质量较低，肾功能通常被高估，在低体质量人群中使用 DOACs 应结合内生肌酐清除率（creatinine clearance，CrCl）共同评估[11]；低体质量（≤ 60 kg）人群使用 DOACs 时全身暴露增加，研究发现减少剂量，使用阿哌沙班（5 mg，2 次 /d）或艾多沙班（30 mg，1 次 /d），其临床疗效不劣于传统抗凝方案，且出血风险降低[5]。

综上所述，DOACs 应用于大多数极端体质量 VTE 患者是安全有效的；BMI>40 kg/m^2 或体质量 >120 kg 的病态肥胖患者可优先选择标准剂量的利伐沙班或阿哌沙班；体质量 >150 kg 时可考虑初始抗凝使用传统方案；而低体质量人群应结合 CrCl 来监测肾功能，体质量≤ 60 kg 者可以考虑减少剂量提高其用药安全性。

2 肝功能损害

所有 DOACs 均部分通过肝脏代谢，阿哌沙班主要依赖肝脏代谢清除，占其清除途径的 75%，其次是利伐沙班、艾多沙班和达比加群，分别为 65%、50% 和 20%，阿哌沙班、利伐沙班代谢主要受细胞色素 P450 影响[12]。

与传统抗凝策略相比，肝功能受损患者使用 DOACs 出血风险更小。一项关于慢性肝病合并急性 VTE 的回顾性真实队列研究发现，与华法林相比，DOACs 可降低复发性 VTE 住院和大出血住院的复合风险；与利伐沙班相比，阿哌沙班可获得更高的临床受益[13]。另一项关于晚期肝病或肝硬化患者使用 DOACs 治疗 VTE 的荟萃分析发现[14]，与传统的抗凝剂相比，DOACs 组患者大出血的发生率降低 61%，脑出血的发生率降低 52%，血栓复发进展的风险降低 82%。同时也有研究提示[15]，DOACs 使用导致的自发性出血与肝脏疾病严重程度显著相关，晚期肝病患者仍应谨慎使用 DOACs。

目前相关指南推荐，对于轻度（Child–Pugh 评分 A 级）肝功能损伤，DOACs 无需调整剂量；对于中度（Child–Pugh 评分 B 级）肝功能不全患者可谨慎选择达比加群、阿哌沙班和艾多沙班；对于重度（Child–Pugh 评分 C 级）肝功能损伤，仅推荐华法林[16]。在肝功能受损患者治疗 VTE 过程中，开始 DOACs 治疗之前和整个治疗过程中定期进行血液检查以评估肝功能和凝血参

数。

3 肾功能损害

肾病患者的血栓风险增加，同时由于合并用药和/或潜在的血小板功能障碍，抗凝相关出血风险也增加。华法林一直是严重慢性肾病患者首选的抗凝剂，但同样缺乏有效性和安全性的可靠数据，且存在诱导血管钙化和肾病恶化等问题。

有证据表明，在肾病患者中，DOACs 抗凝较 VKA 有更好的安全性与有效性。一项关于 DOACs 应用于 VTE 的荟萃分析，纳入 6 项Ⅲ期临床 RCT，总共纳入 7 000 多例肾功能受损患者，根据肾功能对结果进行的亚组分析表明，对于轻中度肾功能不全的患者，标准剂量 DOACs 治疗 VTE 是有效的，其安全性不劣于 LMWH/VKA 的传统方案[17]。另一项针对 CrCl<30 mL/min 的 VTE 患者抗凝治疗的观察性队列研究发现，血栓复发及出血结局在 DOACs 与 VKA 两组间没有统计学差异[18]。此外，一项回顾性研究观察了长期血滤的终末期肾病 VTE 患者使用华法林或阿哌沙班的情况，发现与华法林相比，阿哌沙班降低了复发性 VTE 和大出血事件，两组死亡率相似[19]。

不同 DOACs 的肾脏清除情况有差别，这也决定了肾功能不全患者的抗凝药物选择策略。达比加群作为活性代谢物在肾的清除程度最高占 80%，阿哌沙班最低。相关指南建议，CrCl>30 mL/min 时，DOACs 使用标准剂量；当 CrCl<30 mL/min 时，不推荐达比加群；CrCl 为 15~30 mL/min 时，DOACs 减量应用（利伐沙班 15 mg，1 次/d、艾多沙班 30 mg，1 次/d 或阿哌沙班 2.5 mg，2 次/d）；CrCl<15 mL/min 或接受肾脏替代治疗的患者，应避免使用 DOACs[16]。由于药物暴露量会随着肾功能的下降而增加，尤其是老年患者和服用多种药物的患者，需要定期评估肾功能，随时调整 DOACs 用量。

4 高龄

老年患者 VTE 的风险较高，但抗凝相关出血风险也增高。由于担心可能出血、以及其他临床变量，老年 VTE 患者 DOACs 剂量不足是常见的。然而，减量治疗可能并未带来安全性与有效性等方面的益处。有研究对年龄≥ 85 岁的 VTE 患者使用 VKA 或 DOACs 的抗凝情况进行了前瞻性队列研究，结果发现患者中约有 45% 的病例接受了低剂量 DOACs 方案，接受低剂量 DOACs 治疗的高龄 VTE 患者群体出血风险仍较高，血栓事件发生率与 VKA 组类似，但死亡率显著降低[20]。

与 VKA 相比，老年患者使用 DOACs 可能具有更好的安全性与有效性。老年患者由于合并用药多，当同时使用心血管药物、抗感染药和神经系统药物时，可能会影响抗凝效果或增加出血风险[21]。有研究比较了在老年 VTE 患者中华法林与艾多沙班的抗凝作用，发现华法林组 VTE 复发率随着年龄、合并症和合并用药等增加而增加，但艾多沙班组未见此情况；艾多沙班与管理良好的华法林相比两组出血风险类似；对于≥ 75 岁的患者和有多种合并症的患者，艾多沙班比华法林更有效[22]。

随着研究的广泛深入逐渐发现，老年群体无需常规依照年龄调整 DOACs 剂量；有研究支持老年人使用艾多沙班进行安全有效的抗凝治疗。针对老年人，要严格把握抗凝指征，依据出血风险、肾功能、合并用药及全身状态严密监测出、凝血指标，进行个体化调整。

5 妊娠及哺乳期

妊娠或母乳喂养的患者被排除在 DOACs 临床试验之外。动物研究发现，达比加群、艾多沙班和利伐沙班已被证明有生殖毒性且都会影响胎儿发育，未证实阿哌沙班对胎儿发育有直接或间接有害影响。目前有限数据表明利伐沙班和达比加群均具有可接受的乳汁排泄临界值，而阿哌沙班的乳汁排泄大于最大允许范围[23]。

LMWH 不会透过胎盘，是目前孕妇首选的抗凝剂。母乳喂养期间，相关指南仍不建议使用任何 DOACs，而推荐使用 LMWH、华法林、醋硝香豆素、磺达帕瑞、普通肝素或达那肝素等[24]。

6 恶性肿瘤

癌症及其治疗与高凝状态有关，是 VTE 的危险因素，癌症合并 VTE 被称为癌症相关血栓（cancer associated thrombosis，CAT）。一直以来，LMWH 是肿瘤患者首选的抗凝治疗方法，但皮下注射伴随的经济负担和身体不适，降低了其依从性。

越来越多的证据支持 DOACs 用于 CAT 的治疗。Hokusai-VTE Cancer 研究和 SELECT-D 研究[25-27]，证实了 DOACs 治疗 CAT 的有效性和安全性，随后相关研究的证据越来越多，到目前为止多个国际临床实践指南已认可 DOACs 作为 LMWH 单一疗法的替代方案[3]，甚至推荐 DOACs 优于 LMWH 用于 CAT 的初始抗凝治疗[2]。一项荟萃分析比较了 DOACs 和 LMWH 治疗 CAT 的疗效[28]，纳入 6 项 RCT，DOACs 组患者 VTE 复发风险明显降低，且大出血风险与 LMWH 组无显著差异，但临床相关非大出血发生率更高（绝对风险增加 3.8%）；两组间的全因死亡率没有差异；同时还发现接受 DOACs 的患者停止治疗的比例较低，提示 DOACs 治疗有更高的依从性；胃肠道恶性肿瘤患者中，艾多沙班或利伐沙班治疗相关的出血更常见，而未见阿哌沙班有明显出血风险增加。另有真实世界研究比较了华法林时

代及 DOACs 时代两大 VTE 登记中心的观察性研究数据，以评估 CAT 患者临床特征、管理策略和长期结果的变化[29]，结果发现与华法林时代相比，DOACs 时代的治疗策略发生了显著变化，复发性 VTE 和大出血的风险降低，但 DOACs 相关消化道出血仍是临床亟需解决的问题。

总之，有越来越多的证据支持 DOACs 可作为癌症患者 VTE 有效和安全的治疗选择。但 LMWH 仍然是出血高风险癌症 VTE 患者的首选抗凝选择，如胃肠道癌症患者、需要频繁调整抗凝剂量的化疗诱导血小板减少患者、正在接受潜在药物相互作用的抗癌治疗患者，以及有脑转移的患者等。

7 抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome，APS）

APS 是一种获得性自身免疫性疾病，表现为血栓形成（在动脉、静脉或微血管循环中）和产科事件，且持久性抗磷脂抗体阳性，华法林是其标准抗凝治疗方法。

越来越多的研究将 DOACs 引入 APS 患者的抗凝治疗，但 DOACs 对于动脉与静脉血栓的疗效可能不同。DOACs 不足以抑制 APS 中血栓形成的原因可能包括：（1）VKA 可以抑制多种凝血因子，而 DOACs 仅抑制 1 种凝血因子；（2）DOACs 的半衰期相对较短，谷值时药物浓度较低，而 VKA 的作用时间相当长，并提供更稳定的抗凝水平；（3）年轻患者肾功能亢进导致循环中 DOACs 浓度不理想等因素。一项真实世界前瞻性队列研究，评估了阿哌沙班与华法林治疗 APS 患者的血栓栓塞和出血风险，观察到两组间复发性血栓事件相似［阿哌沙班组 4 例血栓事件（6.1%）：3 例 VTE 和 1 例缺血性卒中；华法林组 12 例血栓事件（14%）：9 例 VTE，2 例缺血性卒中和 1 例心肌梗死］，大出血的风险相似；血栓栓塞事件在"三阳"（抗磷脂抗体、狼疮抗凝物、β2 糖蛋白抗体均阳性）APS 患者中更常见；基线时具有较高 D- 二聚体水平的阿哌沙班组患者，血栓栓塞事件更常见[30]。另有系列 RCT 评估了 DOACs 在 APS 患者二级血栓预防中的有效性和安全性，结果发现接受 DOACs 治疗的患者随后发生动脉血栓形成的风险显著增加[31]；相关的系统回顾和荟萃分析表明，DOACs 组动脉血栓形成风险增加，但 VTE 或大出血的风险与 VKA 组无差别[32]。

目前，针对 APS 患者，仍推荐 VKA 为首选抗凝药物，尤其是其中的所谓"高危"APS 患者（"三阳"、动脉血栓形成、小血管血栓或器官受累以及抗磷脂抗体相关心脏瓣膜疾病）[33]；是否能使用 DOACs 来替代 VKA 进行抗凝，或者针对其中以 VTE 为表型的 APS 人群选择使用 DOACs 进行抗凝，可能还需要更多循证证据来支持。

8 慢性血栓栓塞性肺动脉高压（chronic thromboembolic pulmonary hypertension，CTEPH）

CTEPH 是肺栓塞的一种罕见且严重的并发症，需要终身抗凝。由于缺乏 VKA 和 DOACs 在 CTEPH 中的安全性和有效性的大规模数据，2019 年急性肺栓塞欧洲指南仍推荐 CTEPH 患者使用 VKA 抗凝[34]。随着近期 DOACs 被证明可以有效预防急性肺栓塞后 VTE 复发，越来越多的 CTEPH 患者正在接受 DOACs 治疗。一项研究发现，10 年来服用 DOACs 的 CTEPH 患者比例从 <1% 增长至 55%[35]。

近年来，CTEPH 患者使用 DOACs 的研究增多，但安全性和有效性的数据结果仍不一致。来自加州大学圣地亚哥分校的研究人员对 40 例 CTEPH 患者肺动脉内膜切除术（pulmonary endarterectomy，PEA）后标本进行了回顾性组织病理学分析[36]，VKA 治疗组中有 6.7% 的患者观察到急性或亚急性血栓的证据，而 DOACs 组中 13.3% 的患者出现急性或亚急性血栓。在调整年龄、种族、性别和 APS 的存在后发现，使用 DOACs 抗凝组近期出现血栓的风险可能是 VKA 组的 2 倍，提示 DOACs 在 CTEPH 治疗中的有效性不足，当然该研究为回顾性资料所得，且患者数量相对较少，可能存在选择偏差。一项荟萃分析显示，VKA 与 DOACs 两组间的全因死亡率无显著差异，VTE 复发率和大出血事件发生率相似[37]。还有研究比较了 PEA 后接受 VKA 和 DOACs 抗凝治疗的情况，发现两组在血流动力学和功能改善上效果相当，生存期无差异，大出血事件相当，但 DOACs 治疗 VTE 的复发率高于 VKA 治疗[38]。因此，我国《慢性血栓栓塞性肺动脉高压诊断与治疗指南（2024 版）》建议，在某些特定患者人群中应用 DOACs 需慎重，如 APS 患者和 PEA 手术后的患者，推荐应用华法林[39]。

9 小结

综上所述，DOACs 开创了抗凝治疗的一个崭新时代，其显著优点使之快速成为当前抗凝治疗的一线选择。在一些特殊患者中，DOACs 的应用还需更多证据予以支持，传统的抗凝方案仍有不可忽视的作用。抗凝策略需要结合患者个体因素实时评估抗凝与出血获益风险比，严密监测不断调整才能获得最大临床获益。此外，有必要开展设计良好、样本量更大的 RCT，以及真实世界研究，为特殊人群的个体化治疗、长期管理策略方面提供依据。

作者贡献：肖瑶负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；万钧负责论文修订、文章的

质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

肖瑶 https://orcid.org/0000-0001-5302-5939

万钧 https://orcid.org/0000-0002-8273-8839

参考文献

[1] STEVENS S M, WOLLER S C, KREUZIGER L B, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report[J]. Chest, 2021, 160(6): e545-608. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.055.

[2] MULDER F I, BOSCH F T M, YOUNG A M, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood, 2020, 136(12): 1433-1441. DOI: 10.1182/blood.2020005819.

[3] GERVASO L, DAVE H, KHORANA A A. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer: JACC: CardioOncology state-of-the-art review[J]. JACC CardioOncol, 2021, 3(2): 173-190. DOI: 10.1016/j.jaccao.2021.03.001.

[4] HARKNESS W, PIPITONE O, JOSS J, et al. Observed apixaban anti-xa levels in obese patients[J]. Ann Pharmacother, 2022: 10600280221077158. DOI: 10.1177/10600280221077158.

[5] TALERICO R, POLA R, KLOK F A, et al. Direct-Acting Oral Anticoagulants in patients at extremes of body weight: a review of pharmacological considerations and clinical implications[J]. TH Open, 2024, 8(1): e31-41. DOI: 10.1055/s-0043-1776989.

[6] CHEN A, STECKER E, WARDEN B A. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(13): e017559. DOI: 10.1161/JAHA.120.017559.

[7] CROUCH A, NG T H, KELLEY D, et al. Multi-center retrospective study evaluating the efficacy and safety of apixaban versus warfarin for treatment of venous thromboembolism in patients with severe obesity[J]. Pharmacotherapy, 2022, 42(2): 119-133. DOI: 10.1002/phar.2655.

[8] COSTA O S, BEYER-WESTENDORF J, ASHTON V, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in obese patients with acute venous thromboembolism: analysis of electronic health record data[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51(2): 349-358. DOI: 10.1007/s11239-020-02199-0.

[9] ZHAO Y, GUO M X, LI D D, et al. Pharmacokinetics and dosing regimens of direct oral anticoagulants in morbidly obese patients: an updated literature review[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2023, 29: 10760296231153638. DOI: 10.1177/10760296231153638.

[10] PANDEY A K, EIKELBOOM J W. Direct oral anticoagulant dosing in extremes of body weight: time to revisit the guidelines?[J]. Thromb Haemost, 2021, 121(2): 118-120. DOI: 10.1055/s-0040-1716753.

[11] SPEED V, CZUPRYNSKA J, PATEL J P, et al. Use of direct oral anticoagulants for venous thromboembolism treatment at extremes of body weight, renal and liver function: an illustrated review[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2023, 7(8): 102240. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.102240.

[12] COSTACHE R S, DRAGOMIRICĂ A S, GHEORGHE B E, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic liver disease[J]. Medicina, 2023, 59(2): 346. DOI: 10.3390/medicina59020346.

[13] LAWAL O D, ARONOW H D, HUME A L, et al. Venous thromboembolism, chronic liver disease and anticoagulant choice: effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2023, 8(1): 102293. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.102293.

[14] MENICHELLI D, RONCA V, DI ROCCO A, et al. Direct oral anticoagulants and advanced liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(3): e13397. DOI: 10.1111/eci.13397.

[15] SEMMLER G, POMEJ K, BAUER D J M, et al. Safety of direct oral anticoagulants in patients with advanced liver disease[J]. Liver Int, 2021, 41(9): 2159-2170. DOI: 10.1111/liv.14992.

[16] STEFFEL J, COLLINS R, ANTZ M, et al. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. Europace, 2021, 23(10): 1612-1676. DOI: 10.1093/europace/euab065.

[17] VAN ES N, COPPENS M, SCHULMAN S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials[J]. Blood, 2014, 124(12): 1968-1975. DOI: 10.1182/blood-2014-04-571232.

[18] CLINE L, GENEROSO E M G, D´APICE N, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and creatinine clearance < 30 mL/min[J]. J Thromb Thrombolysis, 2023, 55(2): 355-364. DOI: 10.1007/s11239-022-02758-7.

[19] WETMORE J B, HERZOG C A, YAN H, et al. Apixaban versus warfarin for treatment of venous thromboembolism in patients receiving long-term dialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(5): 693-702. DOI: 10.2215/CJN.14021021.

[20] POLI D, ANTONUCCI E, BERTÙ L, et al. Very elderly patients with venous thromboembolism on oral anticoagulation with VKAs or DOACs: Results from the prospective multicenter START2-Register Study[J]. Thromb Res, 2019, 183: 28-32. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.08.024.

[21] STÖLLBERGER C, FINSTERER J. Update on drug interactions with non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2021, 14(5): 569-581. DOI: 10.1080/17512433.2021.1908124.

[22] VANASSCHE T, VERHAMME P, WELLS P S, et al. Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism: an analysis of the randomized, double-blind Hokusai-VTE trial[J]. Thromb Res, 2018, 162: 7-14. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.005.

[23] DAEI M, KHALILI H, HEIDARI Z. Direct oral anticoagulant safety during breastfeeding: a narrative review[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021, 77(10): 1465-1471. DOI: 10.1007/s00228-021-03154-5.



[24] BATES S M, RAJASEKHAR A, MIDDELDORP S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy [J]. Blood Adv, 2018, 2 (22): 3317-3359. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802.

[25] RASKOB G E, VAN ES N, VERHAMME P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (7): 615-624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.

[26] DI NISIO M, VAN ES N, CARRIER M, et al. Extended treatment with edoxaban in cancer patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE Cancer study [J]. J Thromb Haemost, 2019, 17 (11): 1866-1874. DOI: 10.1111/jth.14561.

[27] YOUNG A M, MARSHALL A, THIRLWALL J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D) [J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (20): 2017-2023. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.

[28] FRERE C, FARGE D, SCHRAG D, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15 (1): 69. DOI: 10.1186/s13045-022-01289-1.

[29] CHATANI R, YAMASHITA Y, MORIMOTO T, et al. Transition of management strategies and long-term outcomes in cancer-associated venous thromboembolism from the warfarin era to the direct oral anticoagulant era [J]. Eur J Intern Med, 2024, 123: 72-80. DOI: 10.1016/j.ejim.2024.01.012.

[30] SIKORSKA M, CHMIEL J, PAPUGA-SZELA E, et al. Apixaban versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a cohort study [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2024, 84 (1): 36-44. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001578.

[31] FRANCO-MORENO A, IZQUIERDO-MARTÍNEZ A, ANCOS-ARACIL C. Rethinking the use of direct oral anticoagulants for secondary thromboprophylaxis in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome [J]. Drug Discov Ther, 2024, 18 (4): 213-219. DOI: 10.5582/DDT.2024.01050.

[32] KHAIRANI C D, BEJJANI A, PIAZZA G, et al. Direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndromes: meta-analysis of randomized trials [J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81 (1): 16-30. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.10.008.

[33] ZUILY S, COHEN H, ISENBERG D, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18 (9): 2126-2137. DOI: 10.1111/jth.14935.

[34] KONSTANTINIDES S V, MEYER G, BECATTINI C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. Eur Heart J, 2020, 41 (4): 543-603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.

[35] HOSOKAWA K, ABE K, TSUTSUI H. Use of direct oral anticoagulants prevents increase in pulmonary vascular resistance and incidence of clinical worsening in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Thromb Res, 2019, 180: 43-46. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.05.018.

[36] JEONG I, FERNANDES T, ALOTAIBI M, et al. Direct oral anticoagulant use and thrombus detection in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension referred for pulmonary thromboendarterectomy [J]. European Respiratory Society, 2019, 54 (suppl 63): OA5161. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.oa5161.

[37] SALAZAR A M, PANAMA G, KIM A G, et al. Clinical outcomes between direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. Curr Probl Cardiol, 2024, 49 (3): 102377. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102377.

[38] BUNCLARK K, NEWNHAM M, CHIU Y D, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. J Thromb Haemost, 2020, 18 (1): 114-122. DOI: 10.1111/jth.14649.

[39] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作组，全国肺栓塞与肺血管病防治协作组，等. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压诊断与治疗指南（2024 版）[J]. 中华医学杂志，2024，104（24）：2200-2221. DOI：10.3760/cma.j.cn112137-20240116-00117.

（收稿日期：2024-11-19；修回日期：2025-01-26）
（本文编辑：康艳辉）